안전성·유효성 심사결과

(□최초, ■변경)

2015년 4월 2일

담당자	연구관	과 장
백대현	정지원	최영주

① 회 사 명	한국화이자제약(주)	② 문서번호	접수번호: 20150042392 접수일자: 2015.03.11.
③ 제 품 명	지노트로핀주12mg (소마트로핀)	④ 구분	전문의약품, 수입 뇌하수체호르몬 (분류번호 : 241)
⑤ 원료약품분량 (주성분)	이 카트리지 중 소마트로핀(별규) 12밀리그램		
⑥ 성 상	앞쪽구획은 흰색의 동결건조 분말을 함유하고 뒤쪽구획은 무색 투명한 용제를 함유한 2구획의 카트리지		
⑦ 신청효능·효과	전과 동일		
⑧ 신청용법·용량	1. 소아 이 약의 용법 및 용량은 환자마다 개별화 되어야 한다. 1) 소아의 성장호르몬 결핍증 권장 용량으로 1일 체중 kg당 0.07-0.10 IU(0.025-0.035 mg) 또는 1일 체표면적(m^2)당 2.1-3.0 IU(0.7-1.0 mg)를 피하주사한다. 2) 터너증후군 환자 권장 용량으로 1일 체중 kg당 0.14 IU(0.045-0.050 mg), 체표면적(m^2)당 4.3 IU(1.4mg)를 피하주사한다. 3) 만성신부전으로 인한 소아의 성장부전 권장 용량으로 1일 체중 kg당 0.14 IU(0.045-0.050 mg)를 피하주사한다. 또는 1일 체표면적(m^2)당 4.3 IU(1.4 mg)를 투여할 수 있다. 4) 프라더-윌리증후군 환자 권장 용량으로 1일 체중 kg당 0.035 mg 또는 1일 체표면적(m^2)당 1.0 mg을 피하주사한다. 1일의 용량은 2.7 mg을 초과하여서는 안 된다. 성장속도가 연간 1 cm 이하 및 골단이 거의 폐쇄된 소아에는 투여하지 않는다. 5) 임신주수에 비해 작게 태어난 (SGA) 저신장 소아: 최종 신장에 도달될 때까지 권장용량으로 1일 체중 kg당 0.067 mg까지 또는 1일 체표면적 당(m^2) 2mg까지 피하주사 한다. 1년 후에 신장속도 SDS가 +1 미만이라면, 치		

<table>
<tr><td></td><td>
료를 중단해야 한다. 신장 성장 속도가 2 cm/년 미만이고, 골단 성장판 폐쇄에 해당하는 골연령 >만 14 세 (여자) 또는 >만 16세 (남자) 인지 확인이 필요한 경우에는, 치료를 중단해야 한다.
중증의 저신장 소아(신장 SDS <-3)나, 혹은 성숙기/사춘기 어린이의 경우 초기 치료 시 고용량의 소마트로핀(예: 0.067mg/kg/일)으로 치료하는 것을 권장하며 처음 몇 년의 치료 기간 동안 성장 지연을 상당히 회복하는 경우 감량(예: 0.035mg/kg/일까지 점진적으로)을 고려해야 한다. 반면 임신주수에 비해 작게 태어난 어린 저신장 소아(예: 약 4세 미만) 중 저신장증이 중증이 아닌 경우(예: 베이스라인 신장 SDS 값이 -2에서 -3 사이임) 저용량(예: 0.035mg/kg/일)으로 치료를 시작하고 시간 경과에 따라 필요 시 투여량 증감을 고려해야 한다. 모든 소아에 대해 임상의가 성장반응을 모니터링하고 필요 시 소마트로핀 투여량을 조정해야 한다.
6) 소아의 특발성 저신장증
권장 용량으로 1일 체중 kg당 0.20 IU(0.067 mg)까지 또는 1일 체표면적(m^2)당 6.0IU(2.0 mg)까지의 용량을 피하주사한다.
[표 1] 효능 효과 별 소아의 권장량
<table>
<tr><th>효능 효과</th><th>1일 체중 kg당 용량</th><th>1일 체표면적 당(m^2)용량</th></tr>
<tr><td>소아 성장호르몬 결핍증</td><td>0.025-0.035 mg</td><td>0.7-1.0 mg</td></tr>
<tr><td>터너 증후군</td><td>0.045-0.050 mg</td><td>1.4 mg</td></tr>
<tr><td>만성 신부전으로 인한 소아의 성장 부전</td><td>0.045-0.050 mg</td><td>1.4 mg</td></tr>
<tr><td>프라더 윌리 증후군</td><td>0.035 mg</td><td>1.0 mg</td></tr>
<tr><td>임신주수에 비해 작게 태어난 저신장 소아</td><td>0.067 mg까지 투여</td><td>2.0 mg까지 투여</td></tr>
<tr><td>소아의 특발성 저신장증</td><td>0.067 mg까지 투여</td><td>2.0 mg까지 투여</td></tr>
</table>

2. 성인
1) 성인의 성장호르몬 결핍증
권장 시작 용량으로 1일 체중 kg당 0.018 IU(0.006 mg)를 피하주사하며 필요에 따라 최대 1일 체중 kg당 0.036 IU(0.012 mg)까지 점차적으로 증량할 수 있다.
이상반응의 발생 및 혈청 중 인슐린양성장인자(IGF-1) 농도에 따라 연령과 성별에 맞게 투여용량을 적정화한다. 최소 효과 용량이 사용되어야 하며 지속적인 부종 혹은 중증의 이상감각의 경우 팔목터널증후군을 피하기 위해 감량하여야 한다.
</td></tr>
<tr><td>⑨ 신청저장방법 및 사용기간</td><td>전과 동일</td></tr>
<tr><td>⑩ 기원 및 개발경위</td><td>용법·용량 변경(임신주수에 비해 작게 태어난(SGA) 저신장 소아)</td></tr>
</table>

⑪ 약리작용기전	성장호르몬(소마트로핀)에 의한 체내 뼈, 연골등의 성장 및 지방분해, 단백질 합성 촉진
⑫ 국내외 사용현황	품목허가 : 2012.04.20.
⑬ 관련조항	생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정(식품의약품안전처 고시 제2015-2호, 2015.01.29.) 제6조, 제23조 제1항 [별표1] Ⅱ. 자료제출의약품
⑭ 검토결과	적합
붙임 1. 안전성·유효성 검토 요약 보고서	

(붙임 1) 안전성·유효성 검토 요약 보고서

<안전성·유효성 심사관련 제출자료 목록>

○ **관련규정** : 생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정(식품의약품안전처 고시 제2015-2호, 2015.01.29.) 제6조, 제23조 제1항, [별표 1] II. 자료제출의약품 2) 당해품목 허가변경 1. 새로운 용법·용량

구분 \ 자료번호	1	2															3						4						5				6		7	8
		가								나							가			나										가	나	다	라	가	나		
		(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	(8)	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	(1)	(2)	(3)	(1)	(2)	(3)	가	나	다	라	마	바								
자료범위 1. 새로운 효능·효과	○	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	△	△	X	△	X	○	X	○	○
제출여부	○	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	○	X	○	○
면제사유	4. 바. 기타 독성시험자료 및 5. 가. 효력시험자료 및 다. 흡수, 분포, 대사 및 배설 시험자료는 이전 허가 시 제출된 자료로 갈음함																																			

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

7. 국내·외에서의 사용 및 허가 현황 등에 관한 자료(기타 WHO 가이드라인 및 공정서 수재내용 등의 자료 등)

8. 기타 해당 의약품의 특성에 관한 자료(천연물과의 동질성을 확인 할 수 있는 자료 등)

<안전성·유효성 검토 요약>

[심사자 종합 검토의견]

• 임신주수에 비해 작게 태어난 (SGA) 저신장 소아에 대한 임상시험결과 신청 용법용량 변경에 대한 타당성이 인정됨.

1. 기원, 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 기원 및 개발경위

• '임신주수에 비해 작게 태어난 (SGA) 저신장 소아'의 임상시험을 근거로 용법용량 변경을 신청

• 사전검토 완료된 사용상의 주의사항 변경도 함께 신청하였음.

1.2. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

• 사전검토 완료(관련 : 유전자재조합의약품과-1058(2014.11.26.)) : 사용상의 주의사항

• 사전검토 완료(관련 : 유전자재조합의약품과-259(2015.03.06.)) : 용법·용량

6. 임상시험에 관한 자료

6.1. 임상시험자료집(Clinical Data Package, CDP)

6.1.1. 개요

• 임신주수에 비해 작게 태어난 (SGA) 저신장 소아 환자를 대상으로 한 4건의 임상시험성적이 제출되었음(3상 4건)

- 제출된 임상시험에 대한 자료 목록은 아래 표와 같음

연번	단계	시험번호	디자인	대상 질환	시험대상자수 (N)	용법용량	결과
1	3	CTN 90-080	공개, 무작위배정, 평행군, 다기관	임신주수에 비해 작게 태어난 저신장 소아	54	대조군, 0.067 mg, 0.1 mg	· 24개월 동안 평균 신장속도 표준편차 점수는 고농도군에서 저농도군 보다 높음
2	3	90-079	공개, 무작위 배정, 평행군, 다기관	임신주수에 비해 작게 태어난 저신장 소아	49	대조군, 0.033 mg, 0.067 mg	· 0-12개월 평균 HV SDS는 두 군 모두 대조군에 비해 유의하게 증가 · 저농도 군과 고농도 군의 평균 HV SDS는 0-12개월에서 차이를 보였으나 12-24개월에서는 차이 없음
3	3	89-070/071	공개, 무작위배정, 3-평행군, 다기관	임신주수에 비해 작게 태어난 저신장 소아	41	대조군, 0.033 mg, 0.067 mg	· 0-12개월 및 12-24개월 동안 평균 HV SDS는 시험약 투여군 모두 대조군에 비해 유의하게 증가
4	3	89-041	공개, 무작위배정, 평행군, 다기관	임신주수에 비해 작게 태어난 저신장 소아	112	대조군, 0.033 mg, 0.067 mg	· 고용량군의 경우 0-12 및 12-24개월, 저용량군의 경우 0-12개월의 HV SDS는 대조군(비투여군)에 비해 유의하게 높음 · 고용량군이 저용량군에 비해 0-12 및 12-24개월 기간에서 HV SDS가 유의하게 높음

6.2.1. 검토의견

- 임신주수에 비해 작게 태어난 (SGA) 저신장 소아 환자를 대상으로 한 임상시험결과 저용량(0.033 mg) 보다 고용량(0.067 mg) 투여시 성장속도가 높았음. 고용량 투여 시 이상반응 발생비율이 증가하는 양상이 나타났으나 약물 관련 이상반응 발생비율은 유사하였음. 이상의 결과를 종합하면 해당 환자에 대해 0.067 mg 까지의 투여는 타당한 것으로 판단됨.

7. 국내·외에서의 사용 및 허가 현황 등에 관한 자료

- 미국 허가사항 제출

8. 기타 해당 의약품의 특성에 관한 자료

- 해당사항 없음